

# Vinexine

## INTRODUCTION

Parmi les récentes protéines qui sont présentes dans une association démontrée **avec la Vinculine** (voir la fiche correspondante), on va découvrir en 1999 que la région riche en Proline de la Vinculine était certainement la zone d'association pour un nouveau partenaire. Progressivement on étudia cette hypothèse pour finalement identifier, en utilisant la **technique du Double hybride**, une nouvelle protéine qui était susceptible de se lier à la Vinculine et que **l'on baptisa la Vinexine**.

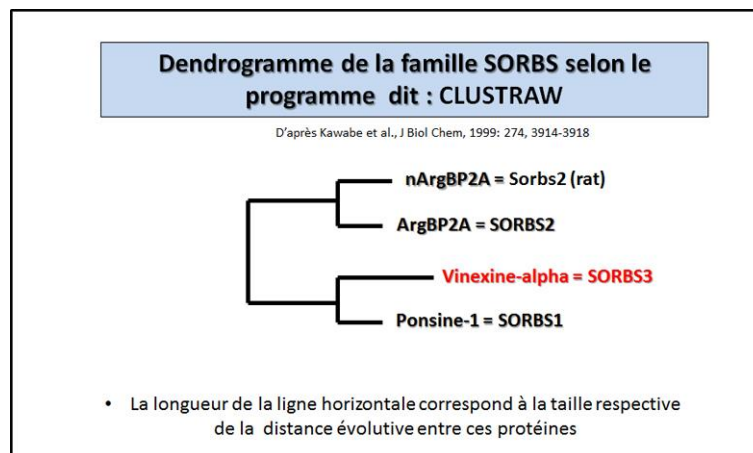
Puis, en comparant les divers travaux de recherches, il est mis en évidence l'existence d'une autre petite protéine que l'on **nomma « la Sorbine »**. Cette dernière va être progressivement **isolée et caractérisée**.

Ceci est chronologiquement important, car c'est au sein de cette **molécule de Sorbine** qu'un motif que l'on va ensuite **désigner comme « Sorbine Homologue = SoHo »**, est identifié pour la première fois.

Un tel **domaine SoHo** est alors trouvé présent dans la séquence de la **Vinexine**.

## Le domaine SoHo

À cette étape, c'est la naissance de la **famille de protéines** contenant le **domaine SoHo**. On va ainsi désigner ces nouvelles protéines d'abord comme « **des Sorbines** » puis comme des molécules contenant un **domaine « SoHo »**, soit les protéines de la **Famille SoHo**. On y inclut bien sûr la **Vinexine**, mais également la **protéine CAP**.

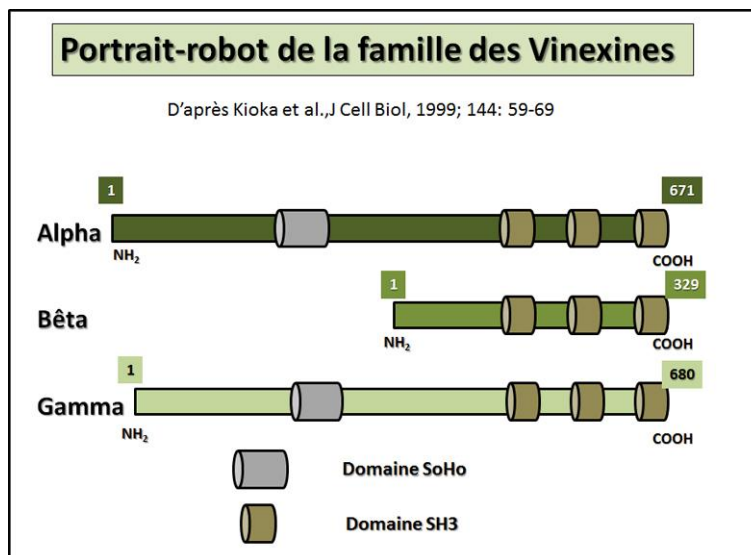


Toutes les protéines de cette famille sont des régulateurs de la motilité cellulaire qui seront du fait du **domaine SoHo** ciblés dans la zone cellulaire dite « **lipid rafts** » (=zone particulière de la bicouche lipidique standard permettant d'ancrer des protéines comme sur un radeau de lipides).

Un **dendrogramme illustre** les premières protéines **SORBS** comme cela est présenté ci-dessous. Cette représentation donne une meilleure idée des diverses protéines appartenant à cette famille avec en particulier la position dans l'évolution des protéines de la Vinexine Alpha.

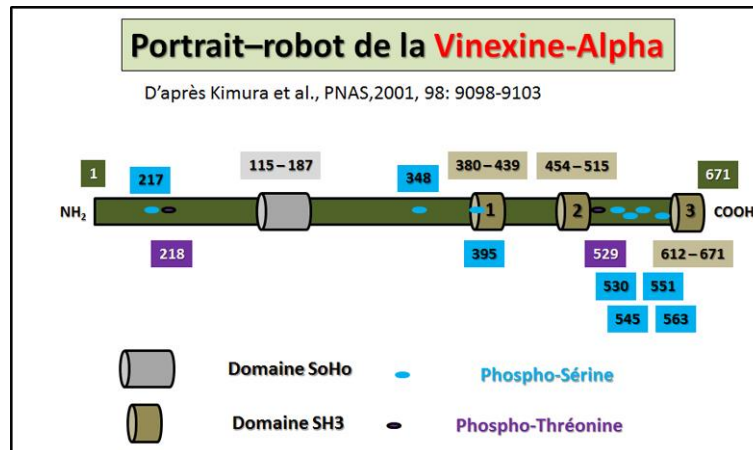
Tableau récapitulatif des séquences des protéines SORBS cas des Vinexines			
Protéines	Taille	Gène	Sites d'expression
SORB1	143 kDa	10q23.3-q24.1	Muscles Coeur Ubiquitaire
SORB2	124 kDa	4q35.1	Muscles Coeur Ubiquitaire
SORB3	75 kDa	8pter23.3	Muscles et non-Muscle

Ainsi va-t-on par la suite adopter l'abréviation « **SORBS3** » pour la Vinexine-alpha (ce qui remplace une abréviation plus ancienne qui était : **SCAM1**). Des informations de structures ont été compilées dans le tableau suivant, et concernant les protéines de cette famille et de plus des informations complémentaires peuvent être consultées avec les liens SwissProt suivant : [Q9BX66](#) ; [Q94875](#) ; [O60504](#).

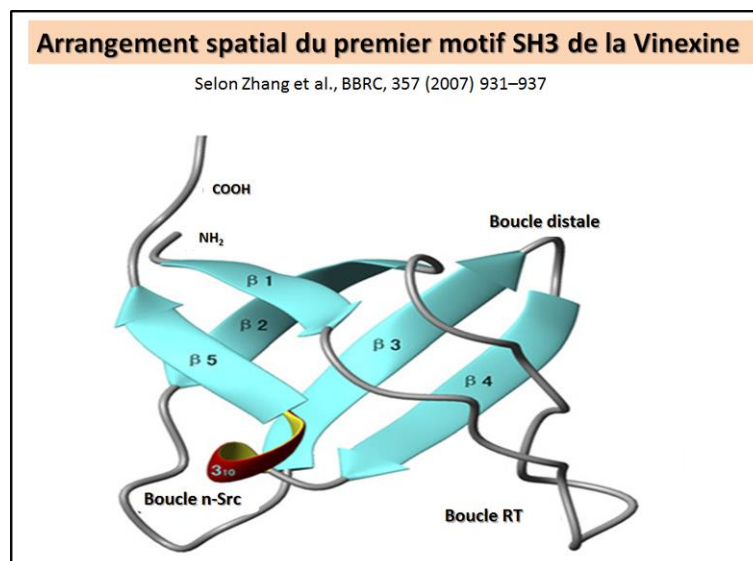


Avec pour le cas particulier de la SORS3 des isoformes spécifiques qui sont aussi référencée selon une terminologie impliquant l'alphabet grec comme suit : 1) **la forme Alpha** située dans les zones d'adhésions focales de la cellule, localisée dans le cytoplasme mais bien sûr associée avec le cytosquelette cellulaire dans le compartiment de liaison entre la cellule et l'espace extracellulaire. La forme Vinexine-Alpha s'exprime dans le muscle cardiaque entre autre ; 2) **la forme Bêta** qui est très similaire à la précédente mais que l'on retrouvera aussi dans le noyau de la cellule (cette forme ne contient pas le motif SoHo mais contient les 3 motifs SH3 (description ci-dessous). Cette forme est plus courte et il y manque les résidus 1 à

342 ; 3) puis aussi [la forme Gamma](#) que l'on va découvrir plus récemment. Un schéma récapitulatif permet de visualiser ces 3 isoformes comme cela est illustré ci-dessous

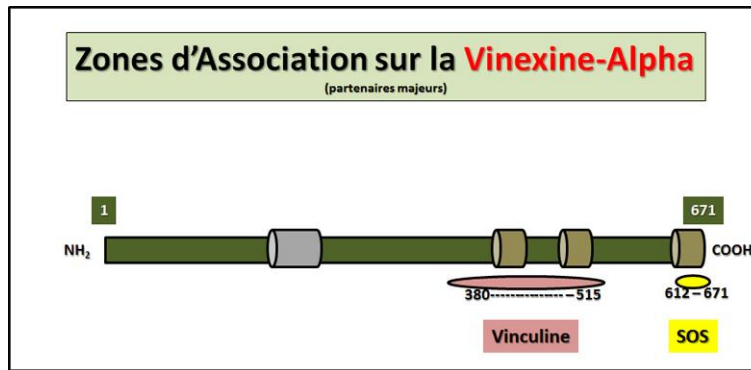


On va donc trouver généralement, et sauf exception citée précédemment, divers types de domaines au sein des Vinexines tels : La présence de 3 domaines dits : **SH3** = Src Homologie 3 ; (sarcoma (Src)) qui se localisent en partie C-terminale. La présence d'un domaine dit : **SoHo** = Sorbine Homologie domaine, qui se localise dans la zone centrale de la protéine. De plus il sera identifié de nombreux sites de phosphorylation concernant des résidus Sérine et Thréonine.

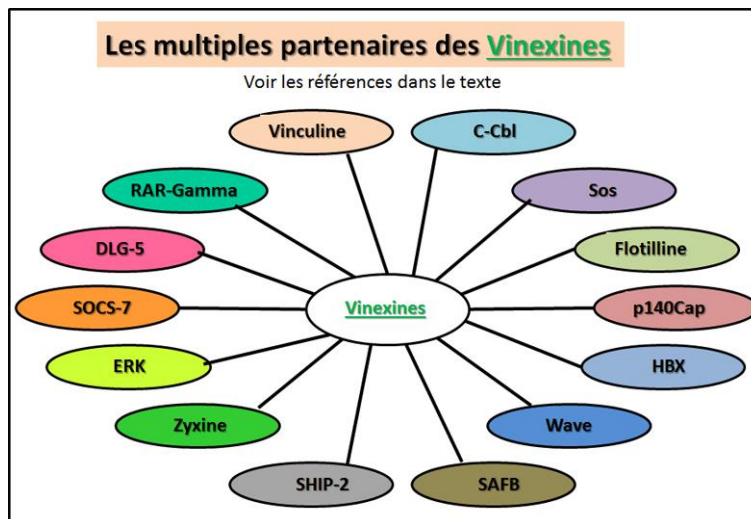


Un portrait-robot donne une image de l'organisation de la **Vinexine alpha** (forme canonique de ce type de **protéines de la famille SoHo**), ceci en référence avec l'article indiqué et avec la une illustration présentée ci-contre. De plus des études en résonance magnétique ont permis de définir précisément l'[organisation spatiale du premier domaine SH3 de la Vinexine](#) comme cela est présenté ci-contre

## Les multiples Partenaires de la Vinexine.



La liste des associations **avec la *Vinexine*** est relativement importante et la liste suivante indique les principaux partenaires actuellement identifiés comme 1) [La \*Vinculine\*](#) : 2) [La protéine \*Sos\*](#) (un facteur d'échange pour la base azotée : Guanine, en anglais =Son of sevenless). Ces 2 protéines sont les partenaires majeurs **de la *Vinexine Alpha*** et la zone d'association est actuellement bien définie sur la séquence primaire de la *Vinexine* comme l'illustre le schéma suivant.



Cependant de nombreuses autres protéines ont été impliquées comme **associées aux *Vinexines*** comme l'indique la liste ci-dessous: [La \*Flotilline\*](#) une protéine associée aux cavéoles: [La \*p140Cap\*](#) comme partenaire parmi les protéines du synaptosome : [La protéine \*HBX\*](#) [cas du virus de l'hépatite B (= Hepatitis B virus ; HBV) et de la protéine X ; HBX] ; [La protéine \*c-Cbl\*](#) une protéine résidente de la membrane : [La Protéine dite \*WAVE\*](#) , avec un rôle particulier pour *WAVE 2*, et une implication spécifique dans le processus de [l'expression de \*WAVE 2\*](#). Mais également la liste des autres partenaires progressivement découverts : [La protéine \*SHIP2\*](#) : [La protéine \*ERK 1/2\*](#) ; [La protéine \*SOCS-7\*](#) : [La protéine \*RAR-Gamma\*](#) : [La protéine dite \*lp-dlg/KIAA0583\*](#), (dont l'identification est désormais *Disk large homolog 5 = DLG5*) : [Le facteur nucléaire dit \*SAFB\*](#) (= scaffold attachment factor), et plus récemment [La \*Zyxine\*](#). Un schéma récapitulatif montre le réseau important des partenaires autour des *Vinexines* dans toutes les cellules

## Rôle de la *Vinexine*

La *Vinexine* est vite démontrée comme réalisant un complexe de protéines **impliquées dans une signalisation spécifique** pour certaines protéines kinases, de même que pour [la](#)

localisation et la fonction de certains récepteurs rétinoïdes et œstrogènes. Son action est spécifique pour le recrutement des protéines au niveau des zones d'adhésions focales.

**Les Vinexines** sont des protéines qui jouent un rôle d'aide à la signalisation au niveau de divers compartiments cellulaires. Elles aident ainsi à la migration cellulaire, à l'ancrage membranaire de protéines spécialisées comme des récepteurs et/ou des facteurs de croissance.

On parle de cette famille de protéines comme un élément adaptateur qui favorise et participe à la bonne architecture membranaire. **La Vinexine représente** à ce titre, une cible potentielle pour le développement de stratégies thérapeutiques nouvelles concernant les protéines membranaires. Ce dernier point souligne néanmoins l'importance qu'il y a de mieux élucider les mécanismes moléculaires de la régulation du cytosquelette de la cellule.

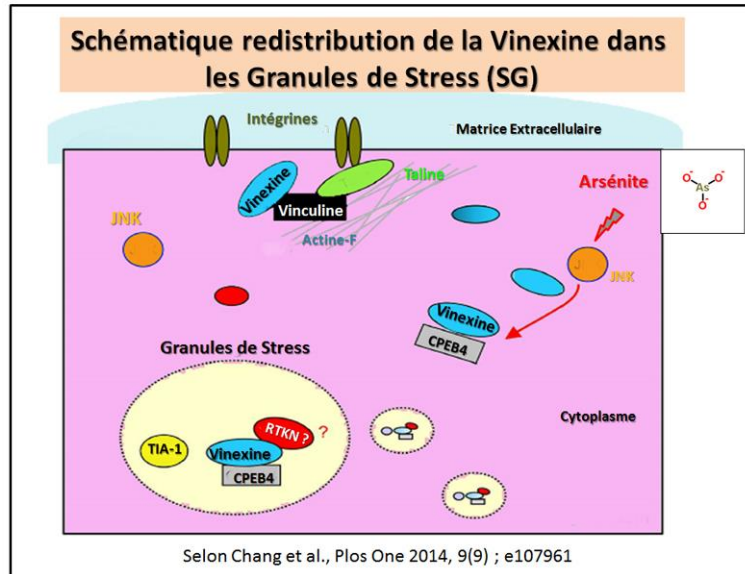
## **Vinexine et Pathologies**

Même si la déficience en Vinexine conduit à un retard dans la cicatrisation des plaies cutanées, une implication directe de cette protéine n'a pas été mise en évidence par la recherche utilisant la technique de la protéomique appliquée à la zone correspondant à une plaque athéromateuse.

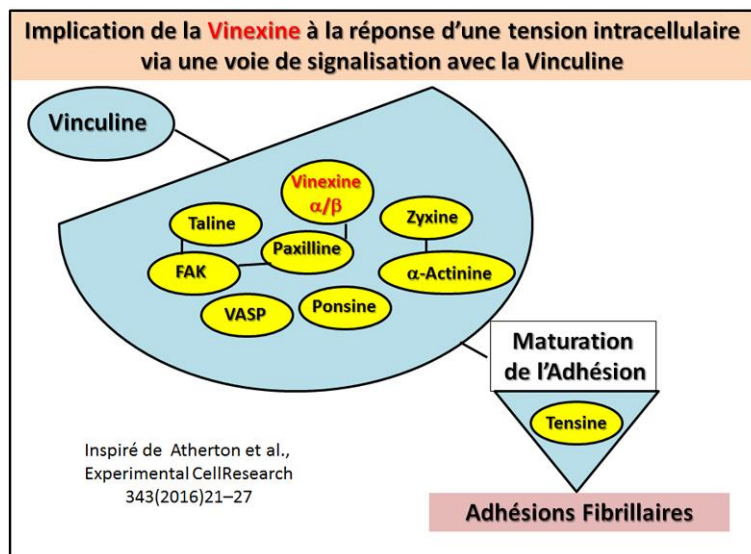
Dans le cas d'embryon artificiellement mutant en Tbx20, on trouve **la Vinexine alpha** (Sh3d4), dont l'expression est normalement limitée à des régions primaires du myocarde et au niveau de l'enveloppe formée par l'endocarde, qui se trouve alors ectopiquement exprimé dans tout le tube cardiaque. Une phosphorylation des Tyrosines de la Vinexine alpha provoque une perte d'affinité pour la **Vinculine**. Par contre la mutation de la Tyrosine 127 de la Vinexine alpha empêche l'interaction avec la **Kinase de type Abl**. En 2009, aucune autre mutation spécifique n'est mise en relation avec une pathologie en particulier mais **cette famille de protéines** participe à la **bonne organisation** des synapses, des filopodes et des relations cellule-cellule en général.

## **Avancées depuis 2013**

Chez un rat (gras), modèle de diabète sucré spontané, (lignée : Otsuka Long-Evans Tokushima), un récent travail rapporte que la localisation de diverses protéines adaptatrices forment des zones dites multi domaines avec en particulier la protéine p140Cap et la **Vinexine** au sein des îlots pancréatique. La **Vinexine-Bêta** protège contre l'hypertrophie cardiaque en bloquant la voie de signalisation Akt-dépendante (voir fiche AKT sur le site « Réseau MIR, onglet en savoir plus).



En 2014, il est démontré un rôle de l'interaction de la [région riche en proline de la Vinculine avec la Vinexine-Alpha](#) dans la réalisation de la rigidité de la matrice extracellulaire. D'autre part, les granules de stress (SG) sont des particules dites « messenger ribonucléoprotéiques compartimentés (mRNPs) où les mARN refoulées sont stockées lorsque les cellules rencontrent un stress environnemental. La protéine **CPEB-4** (=Cytoplasmic polyadenylation element-binding protein -4) est une protéine qui joue un rôle de régulateur de la liaison à l'ARN spécifique de cette séquence. En accord avec les résultats obtenus à partir de l'étude d'autres protéines liant l'ARN, ce travail démontre que la CPEB-4 est localisée dans les SGs au niveau de diverses **cellules traitées avec de l'arsénite**. Ainsi la [Vinexine dans ce contexte, est une protéine qui réalise une interaction avec la protéine CPEB4](#) ce qui va affecter la migration cellulaire par son association avec Vinculine localisée dans les zones d'adhérences focales (AF). Un schéma directement issu de l'article original résume cette situation.



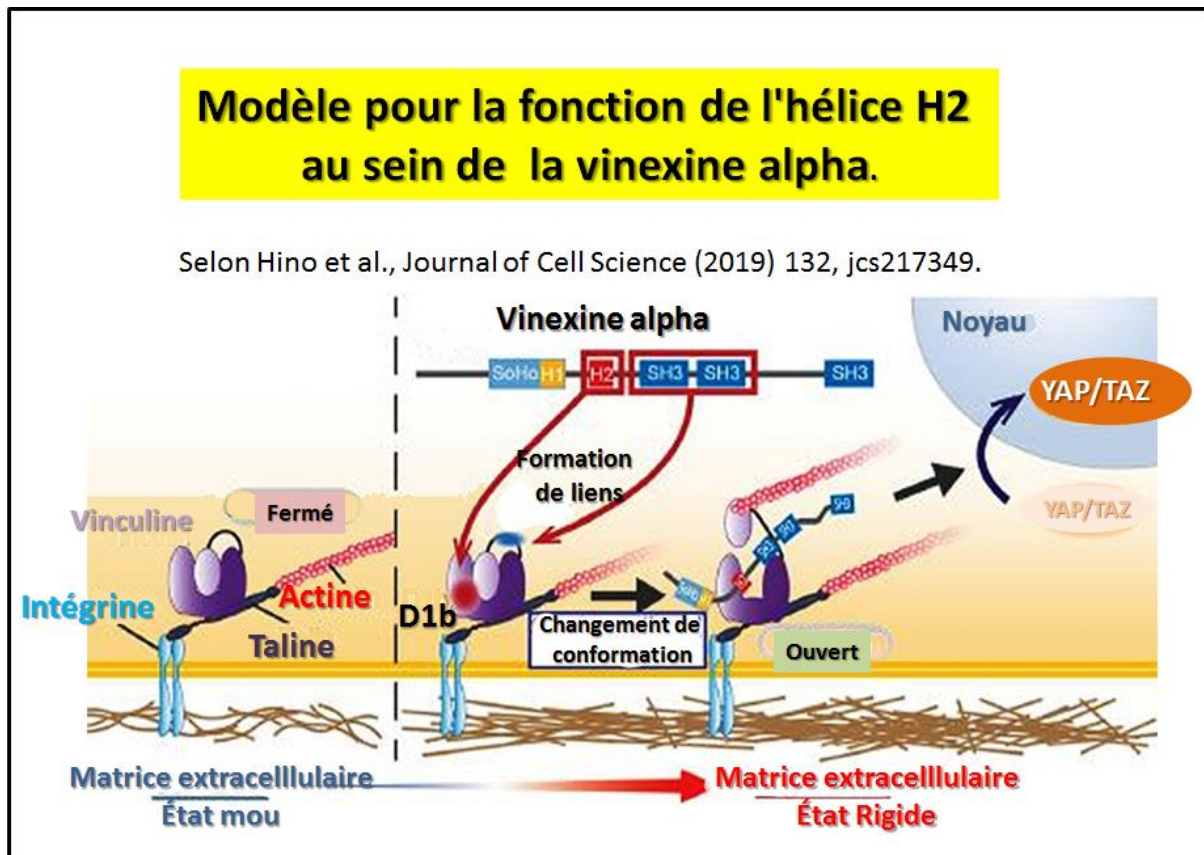
**En 2015**, dans ce travail il est mis en évidence que la [forme Bêta de la Vinexine aggrave la dysfonction cardiaque](#) post-infarctus du myocarde par des **réponses inflammatoires** ce qui en fait conduit à une **apoptose cellulaire**. **Par ailleurs**, une carence en [Vinexine-Bêta, est susceptible de protéger contre les blessures cérébrales d'ischémie / reperfusion](#), par inhibition de l'apoptose neuronale. De plus la **Vinexine-bêta** est découverte comme [susceptible d'une interaction avec le virus de l'hépatite C \(NS5A\)](#), cela va moduler son hyperphosphorylation et conduire à une **régulation de la propagation virale**.

**En 2016**, la [Vinexine en relation avec la Paxilline se trouve](#) être un partenaire essentiel en connexion avec **la Vinculine** via les voies de signalisation directes en réponse à des tension intracellulaire. Le réseau autour des Vinexines alpha et/ou bêta est schématisé ci-contre avec une relation pour la maturation de l'adhésion et via la Tensine l'adhésion fibrillaire.

**En 2017**, cette revue porte sur les [protéines de la famille des Vinexines \(SORBS\) qui jouent différents rôles dans la détection de la rigidité et la génération de force contractile](#). Dans cet article il a été étudié des fibroblastes embryonnaires de souris qui exprimaient individuellement les protéines SORBS et analysé leurs fonctions dans un contexte cellulaire identique. La vinexine- $\alpha$  et la CAP co-localisée avec la vinculine au niveau des **zones d'adhésion focale (AF) et favorisent l'apparition d'AF riches en vinculine, tandis que l'ArgBP2 est co-localisée avec l' $\alpha$ -actinine à l'extrémité proximale des AF et ponctue les structures sur les fibres de stress formées d'actine (SF), et induit des zones AF riches en paxilline**. En outre, la vinexine- $\alpha$  et la CAP (=c-Cbl associated protein) contribuent aux comportements de la vinculine dépendant de la rigidité de la matrice extracellulaire, tandis que l'ArgBP2 a stabilisé l' $\alpha$ -actinine sur les SF et amélioré les forces contractiles intracellulaires. Ces résultats démontrent les rôles différentiels des protéines SORBS dans la mécanotransduction.

Cet autre travail présente l'ablation de la **vinexine bêta** comme capable [d'inhiber l'athérosclérose chez les souris déficientes en apolipoprotéine E en désactivant l'axe inflammatoire kappaB du facteur AKT nucléaire](#). En effet, il est établi que la carence en vinexine  $\beta$  permet d'améliorer la stabilité de la plaque en atténuant l'accumulation de lipides et en augmentant la teneur en cellules musculaires lisses et en collagène. De plus, l'expérience de greffe de moelle osseuse a démontré que la carence en vinexine  $\beta$  exerce des effets athéroprotecteurs sur les cellules hématopoïétiques. Conformément à ces changements, **l'expression de l'ARNm des cytokines pro-inflammatoires a été régulée à la baisse chez les souris vinexine  $\beta$  - / - apolipoprotéine E - / -**, tandis que les marqueurs de macrophages M2 antiinflammatoires étaient régulés à la hausse. La coloration immunohistochimique et les expériences in vitro ont montré **qu'une carence en vinexine  $\beta$  inhibait l'accumulation de monocytes et la migration des macrophages induites par les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine stimulées par le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  ainsi que la prolifération des macrophages**. Enfin, les effets inhibiteurs exercés par la carence en vinexine  $\beta$  sur la formation des cellules spumeuses, l'activation du facteur nucléaire  $\kappa$ B et l'expression des cytokines inflammatoires ont été largement inversés par l'activation constitutive d'AKT, tandis que l'expression accrue du sous-ensemble du facteur nucléaire  $\kappa$ B promu par la vinexine adénovirale  $\beta$  a été considérablement supprimée. par inhibition de l'AKT nucléaire.

**En 2018**, cette nouvelle analyse indique que les [protéines de la famille des Vinexines \(SORBS\) régulent la mécanotransduction dans les cellules souches mésenchymateuses](#). Ainsi dans la présente étude, il est confirmé que la vinexine  $\alpha$  et la CAP(=c-Cbl-associated proteins), sont nécessaires pour l'association de la vinculine avec le cytosquelette et la promotion de la localisation nucléaire YAP / TAZ (=Yes-associated protein) dans les cellules souche mésenchymateuses (MSC=mescenchymal stem cells) cultivées sur des substrats rigides. En outre, CAP est impliqué dans la différenciation MSC d'une manière dépendante de la rigidité, tandis que la déplétion de **la vinexine supprime la différenciation des adipocytes indépendamment de YAP / TAZ**. Ces observations révèlent un rôle critique de la vinexine  $\alpha$  et de la CAP dans la mécanotransduction et la différenciation des MSC.



**En 2019**, cette nouvelle analyse présente l'existence d'[une hélice amphipathique dans la structure de la vinexine alpha qui est nécessaire pour un changement conformationnel dépendant de la rigidité du substrat avec la vinculine](#). Avec ce travail il est ainsi clairement identifié une hélice amphipathique nommée H2 comme un nouveau site de liaison à la vinculine par la vinexine  $\alpha$ . L'hélice H2 interagit avec le sous-domaine vinculine D1b et favorise la formation d'un **complexe ternaire  $\alpha$  taline-vinculine-vinexine**. Les mutations dans **la région H2 altèrent non seulement la capacité de la vinexine  $\alpha$  à induire le changement conformationnel dépendant de la rigidité de l'ECM avec la vinculine, mais également à promouvoir la localisation nucléaire de YAP / TAZ sur une ECM rigide**. Pris ensemble, ces résultats démontrent que l'hélice H2 dans la vinexine  $\alpha$  joue un rôle critique dans la régulation dépendant de la rigidité ECM de la vinculine et des comportements cellulaires.



**En 2022**, selon ce travail [la déficience en vinexine  \$\beta\$  exacerbe l'obésité, l'hépatostéatose, la résistance à l'insuline et le stress du réticulum endoplasmique induits par le régime alimentaire chez la souris](#). La vinexine  $\beta$  est un membre de la famille des protéines adaptatrices. Des recherches antérieures ont élucidé son rôle dans l'adhésion cellulaire et la signalisation des facteurs de croissance. Récemment, plusieurs études ont démontré son rôle dans les anomalies métaboliques, telles que l'obésité et l'athérosclérose. Dans la présente étude, il est constaté que les souris vinexine  $\beta$ -knockout (KO) étaient plus obèses et présentaient une accumulation de graisse viscérale plus évidente que leurs compagnons de lit de type sauvage (WT) nourris avec un régime riche en graisses (HFD). Les souris KO présentaient également une hépatostéatose plus grave que les souris WT, ce qui correspondait à l'augmentation significative des principaux lipides sériques chez les souris KO. **En outre, il est confirmé l'inhibition de la signalisation Akt et l'exacerbation de la résistance à l'insuline, ce qui a entraîné une glycémie élevée à jeun chez les souris KO.** La réponse au stress du réticulum endoplasmique s'est avérée manifestement activée, ce qui pourrait être à l'origine des changements métaboliques chez les souris KO. Ces études indiquent que la déficience en vinexine  $\beta$  favorise les troubles métaboliques induits par l'alimentation.

De plus selon cette étude il apparaît que [la vinexine contribue au déclin de l'autophagie dans le vieillissement du cerveau chez toutes les espèces](#). Le déclin de l'autophagie est considéré comme une caractéristique du vieillissement. L'activité de cette voie de dégradation intracytoplasmique diminue avec l'âge dans de nombreux tissus et l'induction de l'autophagie améliore le vieillissement dans de nombreux organismes, y compris les souris. L'autophagie est une voie de protection essentielle dans les neurones et le vieillissement est le principal facteur de risque des maladies neurodégénératives courantes. Il est décrit ici que la biogénèse des autophagosomes diminue avec l'âge dans le cerveau des souris et que cela est corrélé à une expression accrue du gène SORBS3 (codant pour la vinexine) dans les tissus cérébraux humains et de souris plus âgés. **La caractérisation de la vinexine est présentée comme un régulateur négatif de l'autophagie.** La désactivation du gène SORBS3 augmente les structures de F-actine, qui entrent en compétition avec YAP/TAZ pour se lier à leurs régulateurs négatifs, les angiomotines, dans le cytosol. Cela favorise la translocation de YAP/TAZ dans le noyau, augmentant ainsi l'activité transcriptionnelle de YAP/TAZ et l'autophagie. Ces données suggèrent donc que l'autophagie cérébrale diminue avec l'âge chez les mammifères et que ce phénomène est probablement, en partie, médié par des niveaux croissants de vinexine.

**En 2023**, cette étude indique [une augmentation de l'expression de SORBS3 \(Vinexine\) dans le vieillissement du cerveau contribue au déclin autophagique via la signalisation YAP1-WWTR1/TAZ](#). L'altération de la formation des autophagosomes et la réduction du flux à travers la voie de la macroautophagie/autophagie se produisent en dehors du cerveau dans le cadre du vieillissement normal chez diverses espèces. Il a été récemment identifié un déclin de l'autophagie dans le tissu cérébral de la souris en fonction du vieillissement. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation significative de l'expression du gène Sorbs3/SORBS3/vinexine (sorbine et domaine SH3 contenant 3) dans les cerveaux humains et murins âgés. Il est découvert que SORBS3 régule négativement l'autophagie dans plusieurs lignées cellulaires, y compris les neurones primaires de souris. La déplétion de SORBS3 augmente les structures de F-actine, qui entrent en compétition avec YAP1-WWTR1/TAZ pour lier les protéines AMOT (angiomotine) dans le cytosol. YAP1-WWTR1/TAZ non lié est libre de se déplacer dans le noyau et de réguler l'expression du gène cible YAP1-

WWTR1/TAZ. Cela augmente la formation des autophagosomes, en partie grâce à l'expression accrue des gènes liés à la myosine et à l'actine. En outre, il est montré que ces gènes cibles YAP1-WWTR1/TAZ sont régulés à la baisse dans les cerveaux humains et de souris plus âgés. **Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que l'augmentation de l'expression de SORBS3 contribue au déclin de l'autophagie dans le vieillissement normal du cerveau chez toutes les espèces.**

**En 2025**, cette analyse porte sur [Les isoformes RARgamma oncogènes qui favorisent la prolifération du cancer de la tête et du cou par l'accélération du cycle cellulaire médiée par la vinexine-bêta et l'activation autocrine du signal EGFR.](#) Les résultats des thérapies à base de rétinoïdes dans le cancer de la tête et du cou sont généralement décevants, ce qui témoigne d'un manque de compréhension de la signalisation de l'acide rétinoïque. Le rôle du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR $\gamma$ ) et de ses isoformes dans le cancer de la tête et du cou n'a pas encore été établi. Dans cette étude, il a été découvert que RAR $\gamma$ 1, 2, 4 sont les isoformes prédominantes de RAR $\gamma$  exprimées dans divers types de cancers humains, y compris le cancer du sein. **L'étude mécanistique a révélé que RAR $\gamma$ 1, 2, 4 augmentait la prolifération des cellules HNC en accélérant la progression du cycle cellulaire par l'interaction avec la vinexine- $\beta$ , ainsi que par l'activation dépendante du ligand de l'EGFR avec les voies de signalisation Akt, ERK, Src et YAP en aval.** La liaison à l'acide rétinoïque et la phosphorylation dépendante de CDK7 sur un résidu sérine spécifique du domaine AF-1 sont obligatoires pour la promotion de la croissance de HNC médiée par RAR $\gamma$ . La désactivation de RAR $\gamma$  a aboli la prolifération des cellules HNC en culture et a complètement empêché la croissance des tumeurs chez les souris nude xénotreffées. Des effets similaires ont été observés dans divers types de cancer humain autres que le HNC. Ces résultats indiquent que le ciblage de RAR $\gamma$  pourrait être une stratégie thérapeutique et chimiopréventive prometteuse pour les cancers humains.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Vinexine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La Vinexine** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** SORBIN AND SH3-DOMAINS CONTAINING PROTEIN 1; [SORBS1](#)

**Protéine :** VINEXIN = SORBIN AND SH3 DOMAINS-CONTAINING 3; [SORBS3](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016).